



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 05 943.1

**Anmeldetag:** 12. Februar 2003

**Anmelder/Inhaber:** Bayer AG, Leverkusen/DE

**Bezeichnung:** Verfahren zur asymmetrischen Hydrierung von  
Ketocarbonsäureestern

**IPC:** C 07 F, B 01 J, C 07 C

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 21. November 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

**Stech**

### Verfahren zur asymmetrischen Hydrierung von Ketocarbonsäureestern

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von enantio-  
5 merenangereicherten  $\alpha$ - und  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureestern aus den entsprechenden  
Ketocarbonsäureestern sowie dafür verwendbare Katalysatoren.

Enantiomerenangereicherte  $\alpha$ - und  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureester sind wertvolle  
Reagenzien zur Racematspaltung und wichtige Intermediate bei der Herstellung von  
10 Arzneimitteln und Agrochemikalien. Üblicherweise werden enantiomerenangerei-  
cherte  $\alpha$ - und  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureester durch katalytische Hydrierung der entspre-  
chenden  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ketocarbonsäureester gewonnen, wobei als Katalysatoren häufig  
Übergangsmetallkomplexe mit chiralen Phosphanen als Liganden eingesetzt werden  
(siehe z.B. Genet et al., Tetrahedron, Asymmetry, 1994, 5(4), 675-690). Nachteilig an  
15 chiralen Phosphanen ist der hohe Preis und die Oxidationsempfindlichkeit weshalb  
ihr Einsatz im industriellen Maßstab wenn überhaupt überwiegend in homogenen  
Prozessen erfolgt.

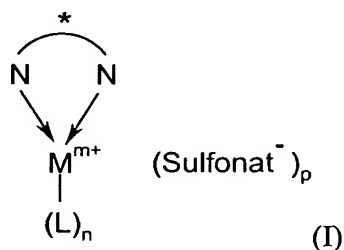
Alternativ dazu sind Verfahren unter Verwendung von mit Chinchona-Alkaloiden  
oder Weinsäurederivaten modifizierten Platin- oder Nickelkatalysatoren bekannt (T.  
20 Mallat et al., Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis, Wiley-VCH, 2001, S.  
449 ff).

Darüberhinaus wird für die Hydrierung von Ketoestern in Ferrand et al. (Tetrahedron:  
25 Asymmetry, 13, 2002, S. 1379 bis 1384) der Einsatz von Rhodium-, Ruthenium- und  
Iridium-Komplexen mit chiralen Diaminen beschrieben. Allen Verfahren ist jedoch  
gemeinsam, dass sie allenfalls einen mäßigen Enantiomerenüberschuss erlauben.

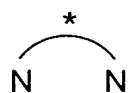
Es bestand daher das Bedürfnis, Katalysatoren bereitzustellen, die insbesondere in  
30 einem Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten  $\alpha$ - und  $\beta$ -  
Hydroxycarbonsäureestern hohe Ausbeuten und Enantioselektivitäten ermöglichen.

Es wurden nun Substanzen gefunden,  
enthaltend zumindest

- ein mikro-, meso- oder makroporöses Trägermaterial und
- daran und/oder darin adsorbierte Verbindungen der Formel (I)



in der



für eine enantiomerenangereicherte chirale Stickstoffverbindung steht,

10

$(\text{M}^{m+})$  für ein Metall mit der Wertigkeit  $m$  steht

$\text{L}$  für einen anionischen oder neutralen Liganden steht

15

$(\text{Sulfonat}^-)$  für das Anion einer Sulfonsäure steht und

$p$  für eins oder zwei steht und

$n$  für eins, zwei, drei oder vier steht,

wobei die Auflage gilt, dass  $m-p \cdot [\text{Anzahl der anionischen Liganden}] = 0$  ist.

20

Enantiomerenangereicherte Verbindungen im Sinne der Erfindung sind enantiomerenreine Verbindungen oder Mischungen von Enantiomeren einer Verbindung, in denen ein Enantiomer in einem Enantiomerenüberschuss, im Folgenden auch ee (enantiomeric excess) genannt, im Vergleich zum anderen Enantiomer vorliegt.

Bevorzugt beträgt dieser Enantiomerenüberschuss 10 bis 100 % ee, besonders bevorzugt 90 bis 100 % ee und ganz besonders bevorzugt 95 bis 100 % ee.

5 Im Rahmen der Erfindung können alle oben stehenden und im Folgenden aufgeführten, allgemeinen oder in Vorzugsbereichen genannten Restdefinitionen, Parameter und Erläuterungen untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen in beliebiger Weise kombiniert werden.

10 Im Folgenden stehen **Alkyl** beziehungsweise **Alkoxy** beziehungsweise **Alkylen** beziehungsweise **Alkenylen** jeweils unabhängig für einen geradkettigen, cyclischen, verzweigten oder unverzweigten Alkyl- beziehungsweise Alkoxy- beziehungsweise Alkylen- beziehungsweise Alkenylen-Rest, der gegebenenfalls weiter durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy substituiert sein kann. Gleiches gilt für den nichtaromatischen Teil eines Arylalkyl-Restes.

15

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht beispielsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl darüber hinaus beispielsweise für n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, neo-Pentyl, 1-Ethylpropyl, cyclo-Hexyl, cyclo-Pentyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 20 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl und n-Octyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl weiter darüber hinaus beispielsweise für Adamantyl, die isomeren Menthyle, n-Nonyl, n-Decyl und n-Dodecyl.

25

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy steht beispielsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, sec.-Butoxy und tert.-Butoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxy darüberhinaus beispielsweise für n-Pentoxy, 1-Methylbutoxy, 2-Methylbutoxy, 3-Methylbutoxy, neo-Pentoxy, 1-Ethylpropoxy, cyclo-Hexoxy, cyclo-Pentoxy, n-Hexoxy und n-Octoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-

30

Alkoxy weiter darüber hinaus beispielsweise für Adamantoxy, die isomeren Menthoxy-Reste, n-Decoxy und n-Dodecoxy.

5 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen steht beispielsweise für Methylen, 1,1-Ethylen, 1,2-Ethylen, 1,1-Propylen, 1,3-Propylen, 1,4-Butylen, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylen darüber hinaus beispielsweise für 1,2-cyclo-Hexylen und 1,2-cyclo-Pentylen.

10 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenylen steht beispielsweise für 1,1-Ethenylen 2-Ethoxy-1,1-ethenylen und 2-Methoxy-1,1-ethenylen.

15 **Halogenalkyl**, beziehungsweise **Halogenalkoxy**, beziehungsweise **Halogenalkylen** bedeutet jeweils unabhängig einen geradkettigen, cyclischen, verzweigten oder unverzweigten Alkyl-Rest beziehungsweise Alkylen-Rest, der einfach, mehrfach oder vollständig durch Halogenatome substituiert ist.


Beispielsweise steht C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Halogenalkyl für Trifluormethyl, Chlormethyl, 2-Chlorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Pentafluorethyl, Nonafluorbutyl, Heptafluoriso-  
propyl, Perfluorooctyl, Perfluordodecyl und Perfluorhexadecyl.

20 **Aryl** steht jeweils unabhängig für einen heteroaromatischen Rest mit 5 bis 14 Gerüstkohlenstoffatomen, in denen keines, ein, zwei oder drei Gerüstkohlenstoffatome pro Cyclus, im gesamten Molekül mindestens jedoch ein Gerüstkohlenstoffatom, durch Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, substituiert sein können, oder und vorzugsweise für einen carbocyclischen aromatischen  
25 Rest mit 6 bis 14 Gerüstkohlenstoffatomen.

Beispiele für carbocyclische aromatische Reste mit 6 bis 14 Gerüstkohlenstoffatomen sind zum Beispiel Phenyl, Biphenyl, Naphtyl, Phenanthrenyl, Anthracenyl oder Fluoren-  
30 nylenyl, heteroaromatische Reste mit 5 bis 14 Gerüstkohlenstoffatomen in denen keines, ein, zwei oder drei Gerüstkohlenstoffatome pro Cyclus, im gesamten Molekül mindestens jedoch ein Gerüstkohlenstoffatom, durch Heteroatome, ausgewählt aus

der Gruppe Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, substituiert sein können, sind beispielsweise Pyridinyl, Oxazolyl, Benzofuranyl, Dibenzofuran-yl oder Chinolinyl.

5 Weiterhin kann der carbocyclische aromatische Rest oder heteroaromatische Rest mit bis zu fünf gleichen oder verschiedenen Substituenten pro Cyclus substituiert sein, die beispielsweise ausgewählt sind aus der Gruppe Nitro, Cyano, Chlor, Fluor, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Halogenalkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkoxy, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl)amino oder Tri(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl)siloxyl substituiert sein.

 10 **Arylen** steht für einen Aryl-Rest, der eine weitere Bindungsstelle am aromatischen Gerüst besitzt und dadurch divalent ist.

**Arylalkyl** bedeutet jeweils unabhängig einen geradkettigen, cyclischen, verzweigten oder unverzweigten Alkyl-Rest nach vorstehender Definition, der einfach, mehrfach 15 oder vollständig durch Aryl-Reste gemäß vorstehender Definition substituiert sein kann.

**Arylalkylen** steht für einen Arylalkyl-Rest, der eine weitere Bindungsstelle am aromatischen Gerüst besitzt und dadurch divalent ist.

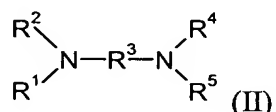
20  Im Folgenden werden Vorzugsbereiche für die erfindungsgemäßen Substanzen definiert:

Bevorzugte **Trägermaterialien** sind mikro- oder mesoporös. Die im Rahmen der 25 Erfindung geltenden Definitionen für die Begriffe mikro-, meso- und makroporös wie auch die Nomenklatur der Zeolithe sind dabei IUPAC-konform auszulegen (McCusker et al. Pure Appl. Chem, vol. 73, No. 2, pp 381-394, 2001). Geeignete Trägermaterialien sind beispielsweise Silica-Gele, Zeolithe vom Typ MOR, X, Y, MCM, ZSM, FAU, MFI, L, BEA, FER, A und SBA, sowie solche vom Typ AIPO, 30 MAIPO und SAPO, wobei die genannten Zeolithe gegebenenfalls isomorph substi-

tuiert sein können. Besonders bevorzugt sind mesoporöse Trägermaterialien wie insbesondere solche des MCM-Typs wie beispielsweise MCM-41.

In Formel (I) steht

5  bevorzugt für enantiomerenangereicherte chirale Stickstoffverbindungen der Formel (II)



in der

10

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -Alkyl,  $\text{C}_5$ - $\text{C}_{15}$ -Arylalkyl oder  $\text{C}_4$ - $\text{C}_{14}$ -Aryl stehen oder  $\text{NR}^1\text{R}^2$  und/oder  $\text{NR}^4\text{R}^5$  als Ganzes für einen cyclischen Aminorest mit insgesamt 4 bis 20 Kohlenstoffatomen steht,

15

$\text{R}^3$  für einen divalenten Rest mit 2 bis 30 Kohlenstoffatomen steht oder

$\text{R}^3$  und mindestens einer der Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  zusammen Teil eines cyclischen Aminorestes mit insgesamt 4 bis 20 Kohlenstoffatomen sind.

20

Bevorzugte Verbindungen der Formel (II) sind solche, in der

25

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -Alkyl,  $\text{C}_5$ - $\text{C}_{15}$ -Arylalkyl oder  $\text{C}_4$ - $\text{C}_{14}$ -Aryl stehen oder  $\text{NR}^1\text{R}^2$  und/oder  $\text{NR}^4\text{R}^5$  als Ganzes für einen 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen Aminorest steht, der am Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls einfach, zweifach, dreifach oder vierfach  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl substituiert ist und

$R^3$  für einen divalenten Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe  $C_2-C_8$ -Alkylen, das gegebenenfalls einfach oder zweifach durch  $C_4-C_{14}$ -Arylreste weiter substituiert sein kann,  $C_5-C_{15}$ -Arylalkylen,  $C_4-C_{14}$ -Arylen oder Bis- $(C_4-C_{14}$ -arylen) oder

5

$R^3$  und einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^5$  zusammen Teil eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen Aminorestes sind, der am Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich einfach, zweifach, dreifach oder vierfach durch  $C_1-C_4$ -Alkyl substituiert ist.

10

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (II) sind solche, in denen

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^5$  jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl stehen und

15

$R^3$  für einen divalenten Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe 1,2-Bis- $(C_4-C_{14}$ -aryl)-1,2-ethylen, 1,2-Cyclohexylen, 1,1'-2,2'-Bis- $(C_4-C_{14}$ -arylen) oder

20

$R^3$  und einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^5$  zusammen Teil eines Pyrrolidiny- oder Piperidiny-Restes sind.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (II) sind

(1R,2R)-1,2-Diphenylethylendiamin, (1S,2S)-1,2-Diphenylethylendiamin, (1R,2R)-1,2-Dimethylethylendiamin, (1S,2S)-1,2-Dimethylethylendiamin, (1R,2R)-1,2-cyclohexylendiamin, (1S,2S)-1,2-cyclohexylendiamin, (S)-2-Aminomethyl-1-ethylpyrrolidin, (R)-2-Aminomethyl-1-ethylpyrrolidin, (S)-2-Aminomethyl-1-methylpyrrolidin, (R)-2-Aminomethyl-1-methylpyrrolidin, (R)-1,1'-Diamino-2,2'-binaphthyl, (S)-1,1'-Diamino-2,2'-binaphthyl, (R)-1,1'-Diamino-6,6'-Dimethoxy-2,2'-biphenyl und (S)-1,1'-Diamino-6,6'-Dimethoxy-2,2'-biphenyl, wobei (R)-2-Aminomethyl-1-ethylpyrrolidin und (S)-2-Aminomethyl-1-methylpyrrolidin noch weiter bevorzugt sind.

30



In Formel (I) steht weiterhin

(M<sup>m+</sup>) vorzugsweise für Cobalt in den formalen Oxidationsstufen 0, +2 und +3, Rhodium und Iridium in den formalen Oxidationsstufen +1 und +3, Nickel, Palladium und Platin in den formalen Oxidationsstufen 0 und +2 sowie Ruthenium in der formalen Oxidationsstufe +2, wobei Rh<sup>I</sup>, Ir<sup>I</sup> und Pd<sup>II</sup> bevorzugt sind.

L steht bevorzugt für folgende Ligandentypen: Monoolefine wie beispielsweise Ethylen, Cycloocten und Cyclohexen, Diolefine wie beispielsweise 1,5-Cyclooctadien (cod), Norbornadien (nbd), und Butadien, Nitrile wie Acetonitril (ACN), Benzonitril und Benzylnitril, Aromaten wie Benzol, Mesitylen und Cymol, sowie anionische Liganden wie Allyl, Methylallyl, Phenylallyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylacyl-acetate, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylacylate, Chlorid, Bromid und Iodid.

(Sulfonat<sup>-</sup>) steht bevorzugt für Salze des Typs R<sup>6</sup>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, wobei R<sup>6</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Halogenalkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl oder C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>-Arylalkyl steht. Bevorzugt steht R<sup>6</sup> für Methyl, Phenyl, p-Tolyl und C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Perfluoralkyl, besonders bevorzugt für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Perfluoralkyl wie insbesondere Trifluormethyl.

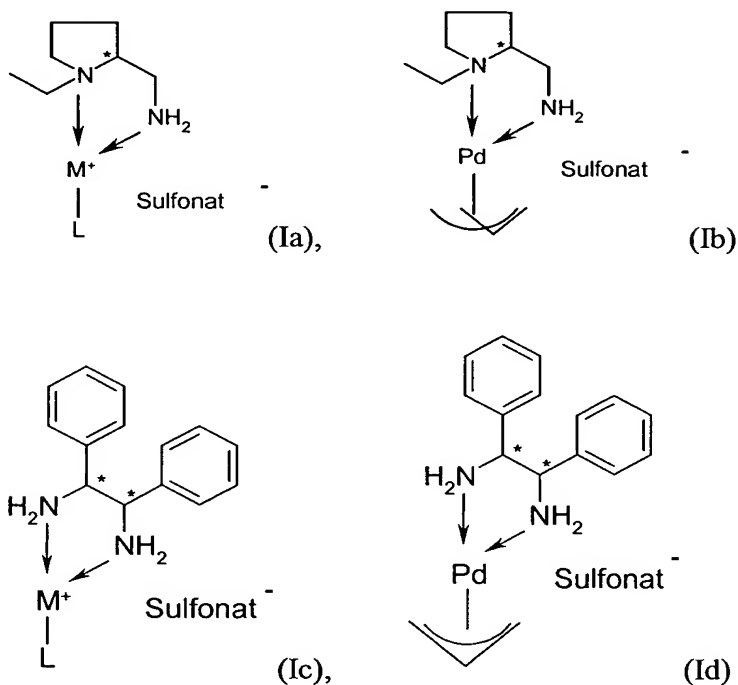
Besonders bevorzugt steht



als ganzes Fragment für Rh(cod)OTf, Ir(cod)OTf, Rh(nbd)OTf, Ir(nbd)OTf, Pd(Allyl)OTf, Rh(cod)OMes, Ir(cod)OMes, Rh(nbd)OMes, Ir(nbd)OMes, Pd(Allyl)OMes, Rh(cod)ONf, Ir(cod)ONf, Rh(nbd)ONf, Ir(nbd)ONf und

$\text{Pd(Allyl)ONf}$ , wobei OTf für Trifluormethansulfonat, OMes für Methansulfonat und ONf für Nonafluorbutansulfonat steht.

- 5 Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind solche der Formeln (Ia), (Ib), (Ic) und (Id)



in denen jeweils

\* ein stereogenes Zentrum markiert, das entweder R oder S konfiguriert ist, wobei die Auflage gilt, dass Mesoformen ausgeschlossen sind (Verbindungen der Formel (Ic) und (Id))

$M^+$  für Rhodium<sup>I</sup> oder Iridium<sup>I</sup> steht und

$L$  für cod oder nbd steht und

Sulfonat<sup>-</sup> für Trifluormethansulfonat, Mesylat oder Nonafluorbutansulfonat steht.

Die Verbindungen der Formel (I) sind von der Erfindung ebenfalls umfasst, wobei folgende ausgenommen sind:

- 5 [Rh(cod)((S)-2-aminomethyl-1-ethylpyrrolidin)]OTf und [Rh(cod)((1R,2R)-1,2-Diphenylethylendiamin)]OTf.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) wie insbesondere solchen der Formeln (Ia) bis (Id) kann in an sich bekannter Weise beispielsweise dadurch  
 10 erfolgen, dass enantiomerenangereicherte chirale Stickstoffverbindungen der Formel (II) vorzugsweise in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels mit Übergangsmetallverbindungen umgesetzt werden.

Als organische Lösungsmittel für die Umsetzung eignen sich üblicherweise aliphatische oder aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Petrolether, Benzol, Toluol, die isomeren Xylole, Chlorbenzol, die isomeren Dichlorbenzole, Hexan, Cyclohexan, Dichlormethan oder Chloroform sowie vorzugsweise Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Methyl-tert.-butylether oder Ethylenglykoldimethyl- oder -diethylether.  
 15  
 20 Besonders bevorzugte organische Lösungsmittel sind Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran und Methyl-tert.-butylether.

Bevorzugte Übergangsmetallverbindungen für die Umsetzung mit enantiomerenangereicherten chiralen Stickstoffverbindungen der Formel (II) sind solche der  
 25 Formel (IIIa)



in der

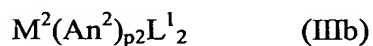
30  $M^I$  für Ruthenium, Rhodium, Iridium, Nickel, Palladium oder Platin und

An<sup>1</sup> für Halogenid und

P1 für Ruthenium, Rhodium und Iridium für 3, für  
Nickel, Palladium und Platin für 2 steht,

5

oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (IIIb)



in der

10

M<sup>2</sup> für Ruthenium, Rhodium, Iridium, Nickel, Palladium oder Platin und

An<sup>2</sup> für Halogenid oder ein Sulfonat

15

p2 für Rhodium und Iridium für 1, für  
Nickel, Palladium, Platin und Ruthenium für 2 steht und

L<sup>1</sup> jeweils für ein C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Alken wie beispielsweise Ethylen oder Cycloocten,  
oder ein Nitril wie beispielsweise Acetonitril, Benzonitril oder Benzylnitril  
steht, oder

20

L<sup>1</sup><sub>2</sub> zusammen für ein (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)-Dien wie beispielsweise Norbornadien oder 1,5-  
Cyclooctadien steht

25

oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (IIIc)



in der

30

M<sup>3</sup> für Ruthenium und

$L^2$  für cod, nbd, Allyl, Methylallyl oder Arylreste wie zum Beispiel Cymol, Mesitylen, Benzol und

$An^3$  für Halogenid oder Sulfonat steht

5

oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (III<sub>d</sub>)



wobei

10

$M^5$  für Palladium, Nickel, Iridium oder Rhodium und

$An^3$  für Chlorid oder Bromid steht und

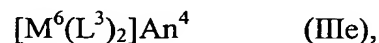
15

$M^4$  für Lithium, Natrium, Kalium, Ammonium oder organisches Ammonium steht und

$P_3$  für Rhodium und Iridium für 3, für Nickel, Palladium und Platin für 2 steht,

20

oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (III<sub>e</sub>)



wobei

25

$M^6$  für Iridium oder Rhodium und

$L^3$  für ein ( $C_4$ - $C_{12}$ )-Dien wie beispielsweise Norbornadien oder 1,5-Cyclooctadien steht und

30

$An^4$  für ein Sulfonat steht.

Darüber hinaus sind als Übergangsmetallverbindungen beispielsweise  $\text{Ni}(\text{cod})_2$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dibenzylidenaceton})_3$ ,  $\text{Cyclopentadienyl}_2\text{Ru}$ ,  $\text{Rh}(\text{acetylacetonat})(\text{CO})_2$ ,  $\text{Ir}(\text{pyridin})_2(\text{cod})$  oder mehrkernige verbrückte Komplexe wie beispielsweise

5  $[\text{Pd}(\text{Allyl})\text{Cl}]_2$ ,  $[\text{Pd}(\text{Allyl})\text{Br}]_2$ ,  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ ,  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Br}]_2$ ,  $[\text{Rh}(\text{Ethen})_2\text{Cl}]_2$ ,  $[\text{Rh}(\text{Cycloocten})_2\text{Cl}]_2$ ,  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  und  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Br}]_2$ ,  $[\text{Ir}(\text{Ethen})_2\text{Cl}]_2$  und  $[\text{Ir}(\text{Cycloocten})_2\text{Cl}]_2$  geeignet.

Besonders bevorzugte Übergangsmetallverbindungen sind:  $[\text{Pd}(\text{Allyl})\text{Cl}]_2$ ,  $[\text{Pd}(\text{Allyl})\text{Br}]_2$ ,  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ ,  $[\text{Rh}(\text{cod})_2\text{Br}]$ ,  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ ,  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OMes}$ ,  $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{Onf}$ ,  $\text{RuCl}_2(\text{cod})$ ,  $[(\text{Cymol})\text{RuCl}_2]_2$ ,  $[(\text{Benzol})\text{RuCl}_2]_2$ ,  $[(\text{Mesitylen})\text{RuCl}_2]_2$ ,  $[(\text{Cymol})\text{RuBr}_2]_2$ ,  $[(\text{Cymol})\text{RuI}_2]_2$ ,  $[\text{Ir}(\text{cod})_2\text{Cl}]_2$ ,  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ ,  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{OMes}$ ,  $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{Onf}$ ,  $[\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{Br}]$ ,  $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{OTf}$ ,  $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{OMes}$ ,  $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{Onf}$ ,  $\text{RuCl}_2(\text{nbd})$ ,  $[\text{Ir}(\text{nbd})_2]\text{OTf}$ ,  $[\text{Ir}(\text{nbd})_2]\text{OMes}$ ,  $[\text{Ir}(\text{nbd})_2]\text{Onf}$ ,

10  $\text{Ir}(\text{pyridin})_2(\text{nbd})\text{OTf}$ ,  $[\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2]$ ,  $[\text{Ru}(\text{ACN})_4\text{Cl}_2]$ ,  $[\text{Ru}(\text{PhCN})_4\text{Cl}_2]$  und  $[\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2]_n$ .

15

Er sei darauf hingewiesen, dass es bei Verwendung von halogenidhaltigen Übergangsmetallverbindungen erforderlich ist, zusätzlich in etwa äquimolarer Menge zum vorhandenen Halogenid beispielsweise Thallium-, Silber- oder Kalium-Sulfonate gemäß oben stehender Definition einzusetzen.

20

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen wird das Trägermaterial mit Verbindungen der Formel (I) umgesetzt.

25

Das Gewichtsverhältnis von Verbindungen der Formel (I) zu Trägermaterial kann dabei beispielsweise und bevorzugt 0,02:1 bis 100:1, besonders bevorzugt 0,1:1 bis 5:1 und ganz besonders bevorzugt 0,1:1 bis 1:1 betragen.

30 Die Reaktionstemperatur kann beispielsweise und bevorzugt -20 bis 100°C, besonders bevorzugt 0 bis 80°C und ganz besonders bevorzugt 10 bis 30°C betragen.

Die Aufarbeitung der erfindungsgemäßen Substanzen kann in an sich bekannter Weise durch Filtration und/oder Zentrifugation und/oder Sedimentation und gegebenenfalls anschließendem Waschen mit organischem Lösungsmittel erfolgen, wobei das Waschen beispielsweise diskontinuierlich oder kontinuierlich durchgeführt werden kann. Zu Lagerzwecken werden die erfindungsgemäßen Verbindungen vorzugsweise getrocknet.

Die erfindungsgemäßen Substanzen können direkt als Katalysator für asymmetrische Reaktionen eingesetzt werden.

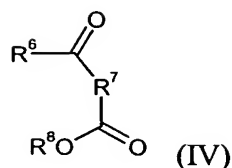
Von der Erfindung sind daher auch Katalysatoren umfasst, die die erfindungsgemäßen Substanzen enthalten.

Weiterhin ist von der Erfindung ein Verfahren zur katalytischen Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen umfasst, das dadurch gekennzeichnet ist, dass als Katalysatoren solche eingesetzt werden, die erfindungsgemäßen Substanzen enthalten.

Bevorzugte Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen sind asymmetrische Hydrierungen, wie beispielsweise Hydrierungen von prochiralen C=C-Bindungen wie prochiralen Enaminen, Olefinen, Enolethern; C=O-Bindungen wie prochiralen Ketonen und C=N-Bindungen wie prochiralen Iminen. Besonders bevorzugte asymmetrische Hydrierungen sind Hydrierungen von prochiralen Ketonen wie insbesondere  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ketocarbonsäureestern.

Bevorzugte  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ketocarbonsäureester sind Verbindungen der Formel (IV),

- 15 -



in der

5  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^8$  jeweils unabhängig voneinander für  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -Alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -Halogenalkyl,  $\text{C}_5$ - $\text{C}_{15}$ -Arylalkyl oder  $\text{C}_4$ - $\text{C}_{14}$ -Aryl stehen und

$\text{R}^7$  fehlt oder für 1,1-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylen) steht.

Vorzugsweise stehen

10

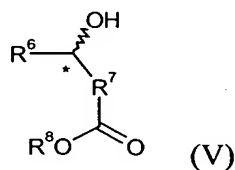
$\text{R}^6$  und  $\text{R}^8$  jeweils unabhängig voneinander für  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl oder Phenyl und

$\text{R}^7$  für Methylen oder fehlt.

15 Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (IV) sind Phenylglyoxylsäuremethylester und Chloracetessigester.

Durch erfindungsgemäße Hydrierung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ketocarbonsäureestern sind enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (V) erhältlich,

20



in der

25

\* ein stereogenes Zentrum markiert, das S oder R-konfiguriert ist und



$R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die unter der Formel (V) angegebenen Bedeutungen und Vorzugsbereiche besitzen.

- 5 In einer bevorzugten Ausführungsform von erfindungsgemäßen asymmetrischen Hydrierungen beträgt die Reaktionstemperatur 0 bis 200°C, bevorzugt 10 bis 150°C, der Wasserstoffpartialdruck beispielsweise 0,1 bis 200 bar, bevorzugt 0,9 bis 100 bar und besonders bevorzugt 4 bis 30 bar.
- 10 Als Lösungsmittel für erfindungsgemäße asymmetrische Hydrierungen eignen sich insbesondere aliphatische oder aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Petrolether, Benzol, Toluol, die isomeren Xylole, Chlorbenzol, die isomeren Dichlorbenzole, Hexan, Cyclohexan, Dichlormethan oder Chloroform, Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Dioxan, Tetrahydrofuran,
- 15 Methyl-tert.-butylether oder Ethylenglykoldimethyl- oder -diethylether sowie vorzugsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol und Iso-Propanol.

- Das Gewichtsverhältnis der erfindungsgemäßen Katalysatoren zu Substrat kann beispielsweise 1:1 bis 1:10000 betragen, bevorzugt ist ein Verhältnis von 1:5 bis
- 20 1:1000.

- Der Vorteil der vorliegenden Erfindung ist, dass auf effiziente Weise heterogene Katalysatoren in hohen Ausbeuten hergestellt werden können und diese Katalysatoren hohe Umsätze und Enantioselektivitäten in asymmetrischen Synthesen
- 25 erlauben. Dieser Umstand ist insofern als besonders überraschend einzustufen, dass die Verbindungen der Formel (I) im Falle des homogenen Einsatzes wenn überhaupt nur sehr geringe Enantioselektivitäten erlauben, wie die Vergleichsbeispiele zeigen.

## Beispiele

### Beispiel 1

#### 5 **Herstellung von $[\text{Rh}(\text{cod})((\text{S})\text{-2-Aminomethyl-1-ethylpyrrolidin})]\text{CF}_3\text{SO}_3$**

[RhCl(cod)]<sub>2</sub> (100 mg, 0.20 mmol) wurde in THF (10 ml) gelöst, AgCF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> (104 mg, 0.40 mmol) zugegeben und die Lösung für eine Stunde gerührt. Die Lösung wurde anschließend filtriert, das Filtrat mit (S)-2-Aminomethyl-1-ethylpyrrolidin (52 mg, 0.40 mmol) versetzt und die resultierende Lösung eine Stunde gerührt. Anschließend wurde die Lösung im Vakuum eingeeengt und mit Hexan (25 ml) versetzt, wobei das Produkt ausfiel. Es wurde filtriert, das Produkt mit Hexan (2 x 20 ml) und Diethylether (2 x 20 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurde ein gelbes Pulver erhalten (172 mg, 88 %).

15 Anal.: Berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>RhBF<sub>4</sub> C, 39.34; H, 5.74; N, 5.74. Gefunden: C, 39.84; H, 5.54; N, 5.69.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.76-4.3 (28H, Amin und Olefin).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) = 12.2 (1), 21.7 (4), 24.4 (5), 45.5 (7), 51.0 (2), 56.5 (3), 67.1 (6), 30.4, 30.7 (CH<sub>2</sub>) 79.7, 83.6 (CH).

+ve ESI = 339 (M<sup>+</sup>).

20

### Beispiel 2

#### **Herstellung von**

#### **heterogenisiertem $[\text{Rh}(\text{cod})((\text{S})\text{-2-Aminomethyl-1-ethyl-pyrrolidin})]\text{CF}_3\text{SO}_3$**

25 Zu trockenem calciniertem MCM-41 (500mg) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) wurde der Komplex aus Beispiel 1 gegeben. Es wurde drei Stunden gerührt. In dieser Zeit färbte sich der Träger MCM-41 gelb. Anschliessend wurde filtriert, der Rückstand mit reichlich CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen bis kein Komplex mehr erkennbar ausgewaschen wurde und das Produkt im Vakuum getrocknet.

Anal: C, 3.77; H, 0.83; N, 0.42.

**Beispiel 3****Herstellung von  $[\text{Rh}(\text{cod})((1\text{R},2\text{R})\text{-1,2-Diphenylethylendiamin})]\text{CF}_3\text{SO}_3$** 

5  $[\text{RhCl}(\text{cod})_2$  (100 mg, 0.20 mmol) wurde in THF (10 ml) gelöst,  $\text{AgCF}_3\text{SO}_3$  (104 mg, 0.40 mmol) zugegeben und die Lösung für eine Stunde gerührt. Die Lösung wurde anschließend filtriert, das Filtrat mit (1R, 2R)-1,2-Diphenylethylendiamin (80 mg, 0.4 mmol) versetzt und die resultierende Lösung eine Stunde gerührt. Anschließend wurde die Lösung im Vakuum eingedunstet und mit Hexan (25 ml) versetzt, wobei das Produkt ausfiel. Es wurde filtriert, das Produkt mit Hexan (2 x 20 ml) und Diethylether (2 x 20 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurde ein gelbes Pulver erhalten (200 mg, 88 %).

Anal.: Berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{RhF}_3\text{SO}_3$  C, 48.25; H, 4.90; N, 4.90. Gefunden: C, 47.95; H, 4.86; N, 4.60.

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 1.95 (br m,  $\text{CH}_2$  4H), 2.45 (br m,  $\text{CH}_2$ , 4H), 4.01 (s, NCH, 2H), 4.23 (m, CH, 2H), 4.35 (m, CH, 2H), 7.1-7.3 (m, Ph, 10H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 66.3 (NCH) 81.4 (CH), 128.5, 129.2, 129.68, 140.5 (Ph).

+ve ESI = 423 ( $\text{M}^+$ ).

20 **Beispiel 4**

**Herstellung von****heterogenisiertem  $[\text{Rh}(\text{cod})((1\text{R},2\text{R})\text{-1,2-Diphenylethylendiamin})]\text{CF}_3\text{SO}_3$** 

25 Zu trockenem calciniertem MCM-41 (500mg) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) wurde der Komplex aus Beispiel 3 gegeben. Es wurde drei Stunden gerührt. In dieser Zeit färbte sich der Träger MCM-41 gelb. Anschließend wurde filtriert, der Rückstand mit reichlich  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen bis kein Komplex mehr erkennbar ausgewaschen wurde und das Produkt im Vakuum getrocknet.

Anal: C, 3.76; H, 0.72; N, 0.39.

**Beispiele 5 bis 7: Asymmetrischen Hydrierungen****Allgemeine Arbeitsvorschrift**

Die asymmetrischen Hydrierungen wurden in einem Hochdruckautoklaven aus rostfreiem Edelstahl mit einem Volumen von 150 ml durchgeführt. Jeweils 10 mg des homogenen Katalysators bzw. jeweils 50 mg der immobilisierten Katalysatoren wurden unter Inertatmosphäre in den Hochdruckautoklaven transferiert.

Phenylglyoxylsäuremethylester (0.5 g), Methanol (30 g), und ein interner Standard (Cyclododecan) wurden zugegeben und der Hochdruckautoklav verschlossen. Der Hochdruckautoklav und seine Zu- und Ableitungen wurden anschließend durch dreimaliges Spülen mit Stickstoff inertisiert und zur Prüfung der Dichtigkeit schließlich unter einen Wasserstoffdruck von 5 bar gesetzt. Anschließend wurde der Wasserstoffdruck auf 20 bar erhöht, der Hochdruckautoklav auf Reaktionstemperatur gebracht (313 K) und der Inhalt mit einem mechanischen Rührer bei 400 U/min gerührt.

Über ein automatisches Entnahmeventil wurden Proben des Inhalts entnommen um den Verlauf der Reaktion untersuchen zu können. Am Ende der Reaktion wurde der Hochdruckautoklav zwei Stunden im Eisbad gekühlt, entspannt und die Produkte durch Gaschromatographie (GC, Varian, Model 3400 CX) über eine chirale Säule identifiziert (ChiralDEX, 20 m x 0.25 mm).

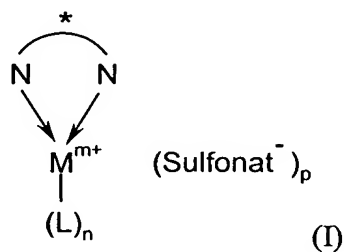
Die Ergebnisse der Hydrierungsexperimente sind in nachstehender Tabelle zusammengefasst:

Beispiel	Katalysator aus Beispiel	Temperatur [°C]	Reaktionsdauer [h]	Umsatz [%]	ee [%]
5	3 (z. Vgl.)	40	2	82,0	0
6	2	40	2	98,9	93,3
7	4	40	2	98,3	89,1

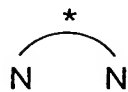
**Patentansprüche**

1. Substanzen enthaltend zumindest

- ein mikro-, meso- oder makroporöses Trägermaterial und
- daran und/oder darin adsorbierte Verbindungen der Formel (I)



in der



für eine enantiomerenangereicherte chirale Stickstoff-  
verbindung steht,

(M<sup>m+</sup>) für ein Metall mit der Wertigkeit m steht

L für einen anionischen oder neutralen Liganden steht

(Sulfonat<sup>-</sup>) für das Anion einer Sulfonsäure steht und

p für eins oder zwei steht und

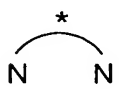
n für eins, zwei, drei oder vier steht,

wobei die Auflage gilt, dass  $m-p$ -[Anzahl der anionischen Liganden] = 0 ist.

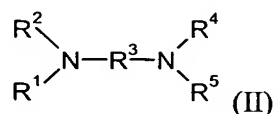
2. Substanzen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die **Trägermaterialien** mikro- oder mesoporös sind.

5 3. Substanzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die **Trägermaterialien** Silica-Gele oder Zeolithe vom Typ MOR, X, Y, MCM, ZSM, FAU, MFI, L, BEA, FER, A und SBA, AIPO, MAIPO und SAPO sind, wobei die genannten Zeolithe gegebenenfalls isomorph substituiert sein können.

10 4. Substanzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel (I)


 für enantiomerenangereicherte chirale Stickstoffverbindungen der Formel (II) steht

15



in der

20  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -Alkyl,  $\text{C}_5$ - $\text{C}_{15}$ -Arylalkyl oder  $\text{C}_4$ - $\text{C}_{14}$ -Aryl stehen oder  $\text{NR}^1\text{R}^2$  und/oder  $\text{NR}^4\text{R}^5$  als Ganzes für einen cyclischen Aminorest mit insgesamt 4 bis 20 Kohlenstoffatomen steht,

25  $\text{R}^3$  für einen divalenten Rest mit 2 bis 30 Kohlenstoffatomen steht oder

$\text{R}^3$  und mindestens einer der Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  zusammen Teil eines cyclischen Aminorestes mit insgesamt 4 bis 20 Kohlenstoffatomen sind.

5. Substanzen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass

5  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^5$  jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $C_5$ - $C_{15}$ -Arylalkyl oder  $C_4$ - $C_{14}$ -Aryl stehen oder  $NR^1R^2$  und/oder  $NR^4R^5$  als Ganzes für einen 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen Aminorest steht, der am Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls einfach, zweifach, dreifach oder vierfach  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl substituiert ist und

10  $R^3$  für einen divalenten Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe  $C_2$ - $C_8$ -Alkylen, das gegebenenfalls einfach oder zweifach durch  $C_4$ - $C_{14}$ -Arylreste weiter substituiert sein kann,  $C_5$ - $C_{15}$ -Arylalkylen,  $C_4$ - $C_{14}$ -Arylen oder Bis- $(C_4$ - $C_{14}$ -arylen) oder

15  $R^3$  und einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^5$  zusammen Teil eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen Aminorestes sind, der am Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich einfach, zweifach, dreifach oder vierfach durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl substituiert ist.

20 6. Substanzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel (I)

25  $(M^{m+})$  für Cobalt in den formalen Oxidationsstufen 0, +2 und +3, Rhodium und Iridium in den formalen Oxidationsstufen +1 und +3, Nickel, Palladium und Platin in den formalen Oxidationsstufen 0 und +2 oder Ruthenium in der formalen Oxidationsstufe +2 steht.

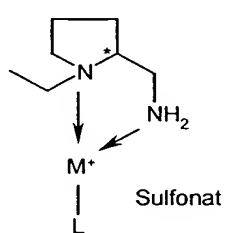
7. Substanzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel (I)

5 L für folgende Ligandentypen steht: Monoolefine, Diolefine, Nitrile, Aromaten sowie anionische Liganden.

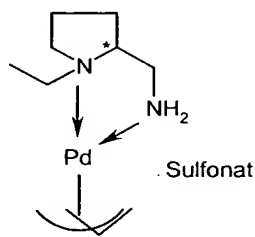
8. Substanzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel (I)

10 (Sulfonat<sup>-</sup>) für Salze des Typs  $R_6SO_3^-$  steht, wobei  $R^6$  für  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_{20}$ -Halogenalkyl,  $C_4$ - $C_{14}$ -Aryl oder  $C_5$ - $C_{15}$ -Arylalkyl steht.

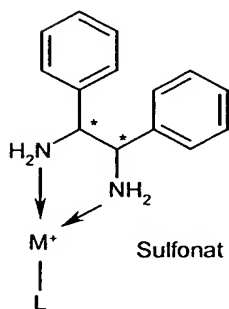
- 15 9. Substanzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (I) solche der Formeln (Ia), (Ib), (Ic) und (Id) sind



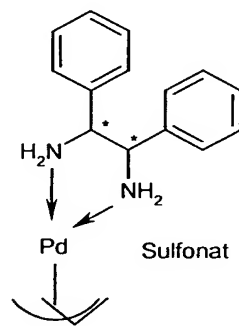
(Ia),



(Ib)



(Ic),

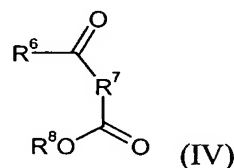


(Id)



- 5
- \* ein stereogenes Zentrum markiert, das entweder R oder S konfiguriert ist, wobei die Auflage gilt, dass Mesoformen ausgeschlossen sind (Verbindungen der Formel (Ic) und (Id))
- M<sup>+</sup> für Rhodium<sup>I</sup> oder Iridium<sup>I</sup> steht und
- L für cod oder nbd steht und
- 10 Sulfonat<sup>-</sup> für Trifluormethansulfonat, Mesylat oder Nonafluorbutansulfonat steht.
10. Verbindungen der Formel (I) mit der in Anspruch 1 genannten Bedeutung, wobei folgende Verbindungen ausgenommen sind:
- 15 [Rh(cod)((S)-2-aminomethyl-1-ethylpyrrolidin)]OTf und [Rh(cod)((1R,2R)-1,2-Diphenylethylendiamin)]OTf.
11. Verwendung von Substanzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 als Katalysator für asymmetrische Reaktionen.
- 20
12. Katalysatoren enthaltend Substanzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9.
13. Verfahren zur katalytischen Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen umfasst, das dadurch gekennzeichnet ist, dass Katalysatoren nach Anspruch 12 eingesetzt werden.
- 25
14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass Verfahren zur katalytischen Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen asymmetrische Hydrierungen sind.
- 30

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass asymmetrische Hydrierungen von prochiralen C=C-Bindungen, C=O-Bindungen und C=N-Bindungen sind.
- 5 16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass Hydrierungen von prochiralen C=O-Bindungen α- und β-Ketocarbonsäureestern sind.
- 10 17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass α- und β-Ketocarbonsäureester solche der Formel (IV) sind



in der

- 15 R<sup>6</sup> und R<sup>8</sup> jeweils unabhängig voneinander für C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Halogenalkyl, C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>-Arylalkyl oder C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl stehen und
- R<sup>7</sup> fehlt oder für 1,1-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen) steht.
- 20 18. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 14 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass für asymmetrische Hydrierungen die Reaktionstemperatur 0 bis 200°C und der Wasserstoffpartialdruck 0,1 bis 200 bar beträgt.
- 25 19. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 14 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass für asymmetrische Hydrierungen als aliphatische oder aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, Ether und/oder Alkohole eingesetzt werden.

20. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 13 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis von Katalysatoren nach Anspruch 12 zu Substrat 1:1 bis 1:10000 beträgt.

**Verfahren zur asymmetrischen Hydrierung von Ketocarbonsäureestern**

**Z u s a m m e n f a s s u n g**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten  $\alpha$ - und  $\beta$ -Hydroxycarbonsäureestern aus den entsprechenden Ketocarbonsäureestern sowie dafür verwendbare Katalysatoren.